UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 32

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BIOCHIMIE DU MAGNÉSIUM

MAGNÉSIUM ET TRAVAIL MUSCULAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en mars 1948

PAR

Jean Claude GODFRAIN

Docteur Vétérinaire, Licencié en Droit

Diplômé de Chimie Générale.

Membres du Jury : MM. SENDRAIL, *Président.* — BRUSTIER..... / BAISSET ..... / VALDIGUIÉ.... *Assesseurs.* — M. BLANC, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES FRÈRES DOULADOURE

MAITRES-IMPRIMEURS

39, RUE SAINT-ROME

1948

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA BIOCHIMIE DU MAGNÉSIUM

MAGNÉSIUM ET TRAVAIL MUSCULAIRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LA PHASE DE RÉSOLUTION DU TRAVAIL MUSCULAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

soutenue publiquement en mars 1948

PAR

Claude GODFRAIN

Docteur Vétérinaire, Diplômé de Paris

Diplômé de Chimie Générale

Membres du Jury

M. SENDRAIL, Président

BRUSTLEIN, ...

BAINSET, ...

VALDIGUIE, ...

Assesseurs

M. BLANC, Suppléant.

TOULOUSE

Imp. Frères DOULADOURE

MAISON DARRIEUSECQ

39, RUE SAINT-ROME

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 32

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BIOCHIMIE DU MAGNÉSIUM

MAGNÉSIUM ET TRAVAIL MUSCULAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en mars 1948

PAR

Jean Claude GODFRAIN

Docteur Vétérinaire, Licencié en Droit

Diplômé de Chimie Générale.

Membres du Jury { MM. SENDRAIL, *Président.*
BRUSTIER..... } *Assesseurs.*
BAISSET..... }
VALDIGUIÉ.... }
M. BLANC, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES FRÈRES DOULADOURE

MAITRES-IMPRIMEURS

39, RUE SAINT-ROME

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CALVET.
ASSESSEUR	LEFEBVRE.
DOYENS HONORAIRES	BARDIER, GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS.	MM. RISPAL.	MM. MOOG.	MM. MAURIN.
ESCAT.	LAFFORGUE.	MÉRIEL.	RIBAUT.
	ARGAUD.	CAUBET.	SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SORÉL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne	MOREL.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN,
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.),
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	N.
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Obstétrique	GUILHEM.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS

Anatomie			LAZORTHES,
Histologie			BIMES (ch. d. f.).
Médecine	MM. GADRAT	Chirurgie	MM. VIRENQUE.
	DARNAUD.		GRIMOUD,
	GÉRAUD.		RIEUNAU.
	DARDENNE.		DIEULAFÉ.
	LAPORTE.		DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie			MM. DÉODATI.
Chimie médicale			VALDIGUIE.
Physique médicale			MARQUÈS.
Pharmacie			COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique			BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique			Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaires aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Chimie minérale	BLANC.
Stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la tuberculose	MOREL, DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Médecine sociale et du Travail	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologique	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté..... M. DUCROS.

BIBLIOTHÈQUE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

Puisqu'on ne peut être universel et savoir tout ce qui se peut savoir sur tout, il faut savoir peu de tout. Car il est bien plus beau de savoir quelque chose de tout que de savoir tout d'une chose; cette universalité est la plus belle.

PASCAL (Pensées, page 49.)

EN SOUVENIR DE MON COUSIN JACQUES GODFRAIN

Etudiant à la Faculté de Médecine de Paris

Fusillé par les Allemands le 10 juin 1944 à La Ferté-Saint-Aubin

« Il était de cette race de Lorrains qui ne pactisent pas, qui n'ont jamais accepté la servitude, encore moins la défaite. »

(Professeur Brocq, *Conférence faite à l'Hôtel-Dieu, le 29 novembre 1944.*)

A MES FILS JEAN-LOUIS ET JACQUES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE FACULTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SENDRAIL

Professeur de Pathologie Générale et de Médecine Expérimentale

Qu'il nous permette d'exprimer ici l'émotion toute particulière avec laquelle nous le remercions d'avoir accepté la présidence de notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER

Professeur de Chimie et Toxicologie

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a toujours accueilli à son laboratoire avec la plus grande affabilité, nous adressons notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAISSET

Professeur à la Faculté de Médecine
Chef du Service de Physiologie
Directeur de l'Institut d'Education Physique

Qui nous a permis la réalisation d'une grande partie de ce travail, nous exprimons notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VALDIGUIE

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Chef du Service de Chimie Biologique

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous adressons nos remerciements pour la sympathie qu'il n'a cessé de nous témoigner et pour la large hospitalité qu'il nous a offerte dans son laboratoire.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BLANC

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Qui a bien voulu nous honorer de son amitié.

Nous désirons adresser tout particulièrement
notre reconnaissance

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CALVET

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur de Clinique Otho-Rhino-Laryngologique
et Chirurgie Maxillo-faciale
Chevalier de la Légion d'honneur

Dont nous n'oublierons jamais la bonté à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PLANQUES

Professeur de Médecine légale et de Médecine du travail

Dont l'enseignement restera toujours pour nous un exemple de perfection et de conscience.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DIAZ

Chargé des travaux pratiques de Physiologie
à la Faculé de Médecine de Madrid
Professeur de Physiologie à l'Institut d'Education physique de Toulouse

Dont la collaboration nous fut toujours aimablement assurée, nous adressons nos remerciements amicaux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

Dont l'amabilité a facilité le cours de nos études et de nos stages, nous exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Qui ont été les premiers à nous découvrir les horizons de la biologie.

INTRODUCTION

Le magnésium est un métal qui tint la vedette voici quelques années, en biologie sous l'influence des communications de P. Delbet [1,2] à l'Académie de Médecine. On se souvient de ce que le magnésium, d'après cet auteur, possède une action prophylactique vis-à-vis du cancer greffé de la souris.

Depuis cette époque, le magnésium, s'il n'a plus agité de grands remous d'opinion, n'en a pas moins marqué sa place profondément en chimie biologique. Nous nous proposons d'embrasser rapidement cette situation, puis de nous attarder plus longuement sur le rôle tenu par le magnésium dans la contraction musculaire. Dès 1929, sous l'instigation de Wacker [3], le magnésium a passé pour une « substance de fatigue » (Ermüdungsstoff) abandonnée au sang par le muscle qui travaille. C'est ce point particulier que nous avons voulu examiner et savoir ainsi si le travail musculaire est capable d'augmenter le taux du magnésium plasmatique.

Notre thèse nous fera donc passer d'une étude générale du magnésium à l'analyse plus particulière de quelques recherches personnelles, que nous avons pu mener à bien chez l'homme, le chien et le cheval.

Les résultats que nous avons obtenus ne nous permettent pas de tirer une loi générale pour ces espèces, mais cependant ils nous indiquent dans quel sens les recherches que nous souhaitons poursuivre devront être orientées. C'est surtout en cela que notre travail a le désir d'avoir la valeur d'une contribution.

CHAPITRE PREMIER

LE MAGNÉSIUM DANS LA NATURE

C'est dans les trois règnes que l'on trouve cette substance.

Le magnésium, dans le règne minéral, entrerait pour une proportion de 2,24 p. 100 dans la constitution de l'écorce terrestre, d'après CLARKE, et il se trouverait au taux de 0,5 à 4 p. 100 dans la terre, d'après CANALS [4].

Les minerais les plus répandus et les plus riches sont la dolomie (CO_3, Ca, CO_3 Mg), la giobertite (carbonate de magnésium), la carnallite (Cl_2 Mg., ClK, $6H_2O$), la serpentine, le talc (silicates de magnésium hydratés)...

Les eaux du globe terrestre renferment, dissous, des sels de magnésium en des quantités assez considérables.

Ainsi qu'on peut le prévoir, ce sont les eaux des mers fermées (mer Méditerranée, 3 p. 1.000), des étendues d'eau salée des pays chauds (chotts), qui sont les plus concentrées. Certaines eaux minérales sont suffisamment riches en magnésium pour pouvoir être utilisées en thérapeutique : ainsi les eaux de Châtelguyon (chlorure de magnésium), d'Epsom, de Carlsbad, de Sedlitz (sulfate de magnésium).

Dans le règne végétal, reflet chimique bien souvent du sol d'où les plantes tirent leur nourriture, le magnésium occupe une situation de tout premier plan : c'est en effet une fraction importante de la chlorophylle, dont on connaît le rôle essentiel dans la vie des phanérogames. Mais c'est aussi un constituant des cryptogames.

Ce sont les graines des plantes en particulier qui renferment un taux remarquablement élevé (de 3 à 10 %)

de magnésium, sous la forme de phytine, supérieur même à celui du calcium. Enfin, on retrouve encore ce métal dans le pollen, mais en faibles quantités (G. Bertrant [5]).

Quant au règne animal, il possède dans tous les tissus de toutes les espèces du magnésium, ainsi que l'ont établi les travaux de Magnus-Lévy [6], Aloy [7], Javillier [8], Wolff et Barthélémy [9]. Certes, les quantités décelées sont faibles, mais bien souvent l'importance physiologique est considérable. Sont tout spécialement riches en magnésium le muscle (plus de 29 milligrammes pour 100 grammes de tissu frais chez le chien), le rein, le foie, le cœur, le cerveau, le liquide céphalo-rachidien.

Dans le sang, le magnésium est réparti inégalement dans les globules et le plasma (Greenberg [10], Pacu [11], Eveleth [12]. Voici les chiffres obtenus par Glomaud [51] :

Sang total	41,67	milligr. par litre
Plasma	17,84	—
Globules	66,12	—

Ces chiffres expriment un ordre de grandeur, car ils varient assez considérablement suivant les auteurs (Velluz, en effet, donnerait respectivement 75 mgr., 20 mgr. et 55 mgr.) (1).

L'origine de ce magnésium tissulaire doit être recherchée dans l'alimentation. Celle-ci, en effet, quel que soit son mode, apporte quotidiennement à l'organisme humain environ 400 milligrammes de magnésium, suivant les estimations de Richet et Lapique, et 250 milligrammes, suivant Javillier [15]. Cet apport est largement

(1) Ces chiffres sont relevés dans la thèse de Demange [58].

suffisant pour couvrir les besoins physiologiques, surtout s'il est réalisé sous la forme de magnésium organique. Selon Guillaumin [16]), en effet, le magnésium organique est très facilement assimilé et il arrive rapidement dans les tissus, alors que les sels minéraux de magnésium sont rejetés à l'extérieur sous la forme de savons et ne sont pas assimilés.

On sait l'intérêt qui s'est attaché aux états carentiels et précarentiels en magnésium dus à une insuffisance d'apport alimentaire, rattaché en particulier à la consommation du sel de table raffiné. Or, Guillaumin [17] a montré depuis, que le sel blanc ne perd que 1 à 2 centièmes des sels magnésiens contenus dans le sel gris.

Les effets de la carence expérimentale en magnésium alimentaire ont été décrits par Leroy en 1926, qui apporte la démonstration de la nécessité du métal pour le maintien de l'état normal de l'organisme de la souris.

En 1931, Mc Collum [18] expose les modifications chez le rat et le chien dues à la carence en magnésium. Après trois à cinq jours d'une alimentation carencée, on observe une vaso-dilatation prononcée qui va en s'aggravant jusqu'au onzième jour pour rétrocéder ensuite. Les sujets deviennent de plus en plus craintifs. Au moment où le sympôme de vaso-dilatation rétrocède, l'hyperexcitabilité s'accroît et on constate des convulsions d'un type particulier. A la moindre excitation, l'animal court en cercle, s'affaisse sur le côté et présente une crise de convulsions toniques et cloniques. Cette attaque est très violente et 86 p. 100 des animaux meurent au cours de cette première crise. Quant aux survivants, ils présentent une curieuse hypertrophie des gencives.

La carence détermine en outre une arythmie cardiaque, un accroissement de la sensibilité aux excitants électriques. Le syndrome humoral consiste en une dimi-

nution du Mg et du Ca plasmatiques et un accroissement de la teneur en esters du cholestérol.

La carence naturelle en magnésium est tenue pour responsable, en médecine vétérinaire, d'une affection qui atteint les bovidés, la tétanie d'herbage ou grass-tétany. Le magnésium sanguin chez ces animaux est fortement abaissé, ainsi que l'ont montré Mc Collum, Sjollema [19], Duncan [20]. Ce taux est d'ailleurs variable suivant les saisons, ainsi que l'indique Duncan, il est particulièrement élevé en novembre et bas en mai, juin. Un régime riche en magnésium (Mc Collum) ou l'injection d'un mélange calcium magnésium (Sjollema) fait disparaître l'affection.

En pathologie humaine, la magnésémie lors des néphrites peut subir des variations considérables et il semble qu'une part des symptômes puisse être rattachée à une anomalie de ce taux. Le rein est d'ailleurs extrêmement sensible à l'action des ions Mg + + qui le lèsent gravement.

La magnésémie est également modifiée dans le sens d'un abaissement chez les femmes éclamptiques, ainsi que l'ont montré Vignes et Glomaud [21].

CHAPITRE II

BREVE ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE L'ION Mg + +

L'action pharmacodynamique de ce métal est extrêmement complexe et éminemment variable suivant la voie d'administration. Schématiquement, elle s'oppose à celle du calcium en général.

L'injection par voie parentérale détermine une action dépressive sur le système nerveux central. Cette action s'exerce beaucoup plus rapidement sur la sensibilité que sur la motricité et peut déterminer le sommeil pour une dose de 100 à 120 milligrammes pour 1.000 grammes de sang. Cet effet hypnotique est vraisemblablement d'origine thalamique et d'ailleurs le réveil est obtenu par injection de sel de calcium (Hirschfelder et Serles [22]).

Vis-à-vis du système neuro-musculaire, on observe une augmentation de la chronaxie musculaire sans modification de la chronaxie nerveuse. Le magnésium agit ainsi comme un curarisant vrai, capable d'intervenir sur le muscle utérin tétanisé par l'extrait rétrohypophysaire.

Mais l'action neuro-dépressive du magnésium peut s'exercer sur le centre respiratoire et c'est pourquoi l'ion Mg + + est avant tout un poison respiratoire qui ralentit les mouvements et en diminue l'amplitude même à faibles doses. Dès que les doses sont augmentées, on peut observer l'arrêt de la respiration avant celui du cœur.

Par la voie digestive, l'action de l'ion Mg + + est surtout cholagogue et purgative; celle-ci s'explique par la très faible absorption du métal (surtout sous la forme de

sels halogénés, de sulfate ou de citrate) qui détermine un appel d'eau vers la lumière intestinale. On admet que l'effet dépresseur sur la motricité intestinale n'a pas le temps de se manifester, le contenu intestinal étant rapidement expulsé.

CHAPITRE III

APERÇU DU ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ION Mg++

Le fait frappant est que le magnésium ne joue jamais strictement un rôle statique dans l'organisme, mais bien au contraire un rôle dynamique extrêmement important : rôle d'activateur diastasique et rôle physico-chimique de modificateur de la perméabilité des membranes.

Dans le tissu osseux, qui est longtemps apparu comme un tissu stable, le magnésium, qu'en 1942 Hendricks et Hill [23] ont voulu faire figurer dans une unité cristalline structurale, est particulièrement labile (Duckworth et Godden [24] et joue pour Erdmann [25] le rôle d'activateur des phosphatases.

C'est, en effet, le rôle d'activateur enzymatique que semble tenir dans tous les tissus le magnésium. Nous allons rapidement noter les diastases activées par ce métal et examiner son action physico-chimique, pour nous arrêter plus longuement sur son importance et sa place dans la contraction musculaire.

Le magnésium effecteur des phosphatases

D'une façon générale, toutes les phosphatases ont besoin de magnésium pour pouvoir exercer leur activité.

C'est Erdmann, en 1927, qui, le premier, a montré

que les phosphatases dialysées perdaient leur activité et que celle-ci était restituée par l'addition d'un sel de magnésium. Or, les phosphatases tiennent un rôle capital dans toute une série de grands phénomènes biologiques : absorption intestinale des glucides, des lipides, ossification, dentition, etc.

Actuellement, le magnésium, suivant Roche et Nguyen-Van-Thoai [26], est un activateur pour les phosphatases alcalines et un inhibiteur vis-à-vis des phosphatases des champignons à pH optimum 5,4. Bien que ces rôles paraissent opposés, le mécanisme reste le même : l'ion Mg + + exerce toujours une action protectrice à l'égard de l'intervention inhibitrice due aux ions PO $\equiv$ Il interviendrait également directement sur l'affinité des phosphatases vis-à-vis de leur substrat.

L'activation des diverses phosphatases a été confirmée et mise en évidence par différents auteurs : ainsi, la phosphomonoestérase du foie (Bamann [27]), la phosphatase de la levue à pH optimum 6,7 (Massart), la phosphomonoestérase de l'intestin à pH 9,2 (Roche et Nguyen-Van-Thoai [28], la phosphatase alcaline des os (abondante lors du rachitisme), la nucléotidase de la muqueuse et du suc intestinal, la phosphatase alcaline des reins, la phosphatase acide (pH 5) sont activées par le magnésium.

Sont également activées, la pyrophosphatase du foie (Bamann [29]), la pyrophosphatase de l'intestin (Roche et Nguyen-Van-Thoai).

Certaines autres substances peuvent intervenir simultanément pour accroître la valeur des phosphatases : ainsi, pour Roche et Thoai [30], le Zn + + exerce une action synergique de celle de Mg + + dans l'activation des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases, certains acides aminés (la cystéine surtout) dans celle des phosphatases alcalines de l'intestin, des os et de la nu-

cléotidase (ils tiendraient le rôle de coactivateur du magnésium).

Expérimentalement, l'inactivation des phosphatases est obtenue par dialyse; pour les phosphatases alcalines, il faut opérer au voisinage de la neutralité pendant quinze jours à la température de 37° (Thoai, Roche et Roger [31]. Inversement, la reconstitution peut être obtenue très rapidement, en une ou deux heures. Elle varie d'ailleurs suivant le ferment et la dose de magnésium : on a pu noter que l'activation maxima était obtenue pour une concentration optima de $1.\ 10^{-2}$ M de magnésium.

En regard de ces activations, on peut placer des inhibitions phosphatasiques dues au magnésium : ainsi connaît-on l'inhibition des phosphatases à pH 5,4 des champignons, qui dédoublent le glycérophosphate, celle de la phosphatase du cal osseux (Kuwabawa [32]), celle de l'adénylpyrophosphatase.

Pour certains auteurs, le magnésium serait dans la diastase un activateur, pour d'autres (Albers [13]), un véritable coenzyme, et l'action inhibitrice exercée par le fluorure sur ces phosphatases proviendrait de la formation de complexes entre les ions Mg + + et le fluorure (Massart).

Cependant, l'action du magnésium, à l'égard des enzymes, ne se manifeste pas seulement vis-à-vis des phosphatases, mais encore des peptidases (à ce sujet d'ailleurs on sait que chaque tissu renferme une dipeptidase et une aminopolypeptidase, dont le maximum d'activation par le magnésium s'exerce lors de l'hydrolyse de l'alanylglycine) et de la saccharase.

Quant aux autres enzymes activés, nous nous réservons de les examiner à leur place, dans la dégradation glucidique au niveau du tissu musculaire lors de la contraction de celui-ci.

Role physico-chimique du magnésium

Il se rattache soit à une action antagoniste vis-à-vis du sodium, soit à une action antagoniste vis-à-vis du calcium. A l'égard du sodium, l'activité du magnésium doit être rattachée à sa bivalence uniquement, ainsi que l'ont montré les expériences de Loeb sur *Fundulus heteroclitus* et ses œufs. Ceux-ci ont pour caractère de ne pouvoir se développer dans des solutions de Cl Na isotonique à l'eau de mer. Le développement devient normal lorsqu'on ajoute une trace d'un ion bivalent, comme le magnésium.

A l'égard du calcium, l'antagonisme du magnésium se manifeste particulièrement sur la perméabilité des membranes. Celle-ci diminue fortement sous l'influence du magnésium. On trouve là une explication des propriétés anesthésique de l'ion Mg + +, suivant l'hypothèse de Clowes.

Si on considère que la paroi cellulaire est constituée par une émulsion mixte d'huile et d'eau en présence d'ions Na + et Ca + +, c'est-à-dire qu'elle renferme simultanément une émulsion d'huile dans l'eau (ce qui permet le passage des substances hydrosolubles) et une émulsion d'eau dans l'huile (ce qui permet le passage des substances liposolubles), cette paroi sera transformée, sous l'influence de l'ion Mg + + en une émulsion d'eau dans l'huile, du type anesthésique.

Ainsi, selon Hirschfelder et Serles [22], l'action anesthésiante du magnésium serait en relation avec la création, à la surface des cellules nerveuses, d'un revêtement peu perméable. L'addition de calcium à l'émulsion fait réapparaître l'état d'équilibre entre les deux types d'émulsions et par conséquent les conditions physiologiques normales.

Magnésium et contraction musculaire

Le rôle du métal dans la contraction musculaire est absolument essentiel. En effet, voici très longtemps que le mécanisme de cette contraction est rattaché à la dégradation des glucides et à la formation subséquente de l'acide lactique

$$\text{Glycogène} \rightleftharpoons \underset{3/4 \text{ à } 4/5}{\text{Ac. Lactique}} \longrightarrow \underset{1/4 \text{ à } 1/5}{CO_2 + H_2O}$$

Mais le détail des termes de passage entre ces substances initiales et finales de la réaction est infiniment compliqué et c'est à propos du métabolisme de ces termes de passage que le magnésium joue un rôle essentiel.

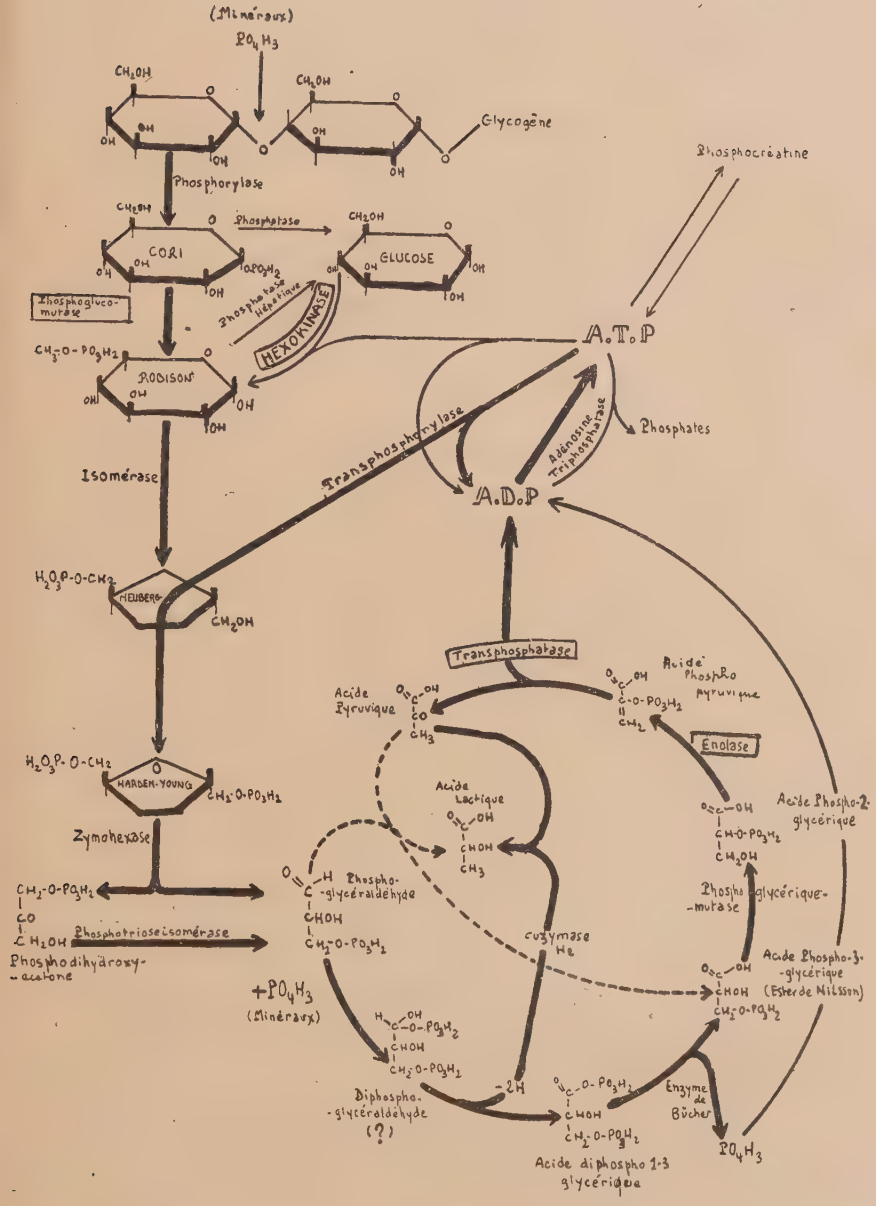
Dès les premiers travaux de Lohmann [33, 34], il apparut que le magnésium était indispensable. Ainsi, le mélange de muscle lavé et de liquide de lavage est actif sur la glycolyse, alors que ces substances sont individuellement incapables de déterminer la glycolyse. En outre, si on précipite le magnésium du liquide de lavage, celui-ci devient inactif et, inversement, l'addition de magnésium restitue au liquide inactif son pouvoir.

I. — *Phase anaérobie*

Dans le tableau n° 1 (1), nous avons montré la formation de l'acide lactique en contraction, premièrement à la phase d'induction, puis à la phase stationnaire (trajet en pointillé). Sur ce tableau, les points d'impact du ma-

(1) Ce tableau, ainsi que le suivant, sont inspirés de tableaux de Mann et L. Mann [59].

TABLEAU 1


(Minéraux)
PO_4H_3
Glycogène
Phosphorylase
Phosphatase
CORI
GLUCOSE
Phosphoglucomutase
Phosphatase Hépatique
HEXOKINASE
A.T.P
Phosphocréatine
Phosphates
Adénosine Triphosphatase
Transphosphorylase
A.D.P
RODISON
Isomérase
HEUBERG
HARDEN-YOUNG
Zymohexase
Transphosphatase
Acide Pyruvique
Acide Phospho pyruvique
Enolase
Acide Lactique
Acide Phospho-2-glycérique
Phospho-glycéraldéhyde
Phospho-glycérique-mutase
Cozymase
Phosphotrioseisomérase
Phosphodihydroxy-acétone
Acide Phospho-3-glycérique (Ester de Nilsson)
$+PO_4H_3$
(Minéraux)
Diphospho-glycéraldéhyde (?)
-2H
Enzyme de Bücher
Acide diphospho 1-3 glycérique
PO_4H_3

gnésium sont mis en évidence par l'encadrement des diastases qui reconnaissent le magnésium comme activateur.

Glycogène.

Le premier temps est constitué par une phosphorolyse du glycogène catalysée par une phosphorylase pour laquelle le magnésium ne joue aucun rôle. A l'issue de cette lyse s'est formé un ester glucose — 1 — phosphorique, connu sous le nom *d'ester des Cori.*

Le passage de cet ester à celui de *Robison* (ester glucose — 6 — phosphorique) est sous la dépendance d'une phosphoglucomutase, désignée par Parnas sous le nom de *glucose* 1 — 6 — *phosphomutase.* Cet enzyme a été isolé des extraits aqueux de muscle et son activité dépend de la présence du magnésium, qui joue à son égard un rôle effecteur. Le pH optimum de ce ferment va de 7,5 à 9,2.

Mais la formation de l'ester de Robison peut aussi reconnaître une autre voie : le glucose peut, en effet, être phosphorylé aux dépens de l'A. T. P. (acide adénosinetriphosphorique). Il s'agit d'une transphosphorylation qui est catalysée par l'*hexokinase.*

Cette hexokinase, étudiée par Kalckar [35], est donc une phosphophérase et la présence de magnésium est indispensable pour permettre le transfert de l'acide phosphorique de la molécule de l'A. T. P. à celle du glucose.

Ester de Neuberg.

Le passage de l'ester de Robison à celui de Neuberg est sous la dépendance de la phosphohexomutase de Lohmann.

Ester de Harden et Young.

Il se forme à partir de l'ester de Neuberg par une nouvelle phosphorylation, faite aux dépens de l'acide adénosine-triphosphorique (A. T. P.) grâce à l'A. T. P .— ester de Neuberg — phosphophérase de Parnas.

Formation de triosephosphates.

Elle se réalise en deux temps : premièrement, coupure par la zymohexase de Meyerhof de l'ester de Harden et Young; deuxièmement, transformation de la phosphodihydroxyacétone en phosphoglycéraldéhyde sous l'influence de la phosphotriose-isomérase de Meyerhof et Beck.

Le passage de la phosphoglycéraldéhyde à la 1-3 *diphosphoglycéraldéhyde*, vraisemblable, mais pas encore démontré, permet de concevoir la déshydrogénation de celui-ci en *acide diphospho* — 1-3 — *glycérique* et le transport par la cozymase (en période d'induction) de deux atomes d'hydrogène.

La déphosphorylation de l'acide diphospho — 1-3 — *glycérique* en *acide phospho* — 3 — *glycérique* se fait sous l'influence de l'enzyme de Bücher en présence de l'A. D. P. (acide adénosine-diphosphorique) qui se transforme en A. T. P.

L'isomérisation de l'acide phospho — 3 — *glycérique à l'acide phospho* — 2 — *pyruvique* se fait sous l'influence d'une phosphoglycéromutase pour laquelle le magnésium n'intervient pas.

Par contre, *le passage de l'acide phospho* — 2 — *glycérique à l'acide phospho* — 2 — *pyruvique*, par déshydratation, est catalysé par une *énolase* sensible à l'acti-

vation du magnésium. Les travaux de Warburg et Christian [36, 37], confirmés par ceux de Ohlmeyer et Dufait [35], ont montré que l'énolase était un enzyme métallo-protéidique à base de magnésium. Il semble, d'après ces auteurs, que les rapports stoechiométriques soient de 1 atome-gramme de magnésium pour 52.000 grammes de diastase.

Le magnésium peut être séparé de l'enzyme sous l'influence des fluorures, par suite de la formation d'un complexe de fluorophosphate de magnésium.

Enfin on peut, par dialyse et en opérant à un pH inférieur à 5, faire disparaître l'activité enzymatique.

La déphosphorylation de l'acide phospho — 2 — pyruvique est due à l'action d'une *transphosphatase* qui catalyse le transfert de l'acide phosphorique du système adénylique. Ce transfert ne peut être assuré par la diastase qu'en présence des ions K + et Mg + +.

Le passage de l'acide pyruvique à l'acide lactique se fait sous l'influence catalytique de la codéhydrase réduite.

II. — *Phase aérobie*

Le mécanisme des oxydations en aérobiose est infiniment moins bien connu dans son détail. Cependant, le rôle du magnésium y apparaît dans un certain nombre de réactions. Les 4/5e de l'acide lactique servent à refaire du glycogène, l'autre cinquième est oxydé, ainsi que nous l'avons déjà vu.

Mais il n'est possible que d'envisager des fragments de cette partie du chimisme de la contraction musculaire : tels que la condensation de l'acide pyruvique avec l'acide oxaloacétique, le transport des atomes d'hydrogène par

le système de l'acide fumarique, ou par celui de l'acide oxaloacétique jusqu'à leur oxydation. On trouvera ces cycles résumés dans le tableau n° II.

Au cours de cette dégradation nous relèverons l'intervention d'une *cétoglutarodéshydrogénase.* Pour Ochoa [39], cet enzyme, très actif, exige la présence d'ions $PO^4 \equiv$ et $Mg++$, ainsi que d'acide adénylique musculaire ou d'adénosine triphosphate.

Notons encore que sont activées par le magnésium *l'oxalo-succinique carboxylase* et *l'oxalo-acétique carboxylase.* Le premier de ces enzymes (Ochoa [40]) catalyse la fixation de CO_2 par l'acide céto-glutarique; le second (Werkmann [41]), la fixation de CO_2 par l'acide pyruvique.

Enfin, dans le transport de l'acide phosphorique, indispensable au fonctionnement musculaire, ainsi que le montrent les schémas, la présence du magnésium joue un rôle de tout premier plan. Il intervient, en effet, pour permettre la formation d'A. D. P. à partir d'acide adénylique. Signalons aussi dans le muscle le rôle d'une adénosinetriphosphatase qui serait capable de scinder la liaison pyrophosphorique pour détacher de l'A. T. P. une molécule d'acide phosphorique.

Cet enzyme serait la myosine du muscle pour Engelhardt et Ljubimowa. Cette myosine possède une affinité spécialement marquée pour le magnésium, qui neutralise une charge négative. La myosine ainsi neutralisée fixe intensément l'A. T. P.

Laki [42] a isolé du muscle pectoral du pigeon un enzyme protéinique renfermant du magnésium et qui permet de détacher de l'A. T. P. deux molécules d'acide phosphorique.

Ainsi, la présence du magnésium apparaît-elle indispensable à la rupture de liaison à haut potentiel énergé-

TABLEAU II

GLYCOGENE
TRIOSE
Acide Pyruvique
2 Phosphoglycérique
CONDENSATION
Acide Oxalacétique
Acide Citrique
Acide Isocitrique
Acide Oxalosuccinique
Acide α-cétoglutarique
Acide Succinique
Acide Fumarique
Acide Malique
Acide Oxaloacétique
Acide Fumarique
Acide Succinique
Succino-déshydrase
Cytochrome C
Cytochrome oxydase
Diaphorases
Coenzyme I
Malico-déshydrase
ACONITASE
FUMARASE
H_2O
CO_2
O_2
H_2

tique, ce qui ajoute encore de l'intérêt à l'étude du métal.

Enfin, il est curieux de constater que la présence de magnésium est essentielle pour la transformation de l'actine de Straub [43] de la forme globulaire en la forme linéaire, et qu'elle agit sur l'actomyosine exactement comme un extrait musculaire.

Le magnésium nous apparaît donc comme un élément catalytique indispensable à la contraction musculaire, intervenant soit sur la molécule hydrocarbonée, soit dans le cycle de l'acide phosphorique, partant dans les importants échanges énergétiques.

Le travail musculaire épuise-t-il le magnésium du tissu et le fait-il passer dans le sang ?

Wacker, expérimentant sur des lapins anesthésiés à l'uréthane (1), constate que le taux du magnésium sérique subit une profonde modification à la suite d'une faradisation prolongée de toute la musculature jusqu'à crises tétaniques. De 29 mgr., 3 p. 1.000, le magnésium passe à 70 mgr., 1. Wacker pense que ce magnésium serait d'origine musculaire, les phosphates alcalino-terreux étant solubilisés par l'acidification due au travail. Il estime que le magnésium peut être considéré comme responsable de l'impression de fatigue et de la diminution de la sensibilité (on ne sent plus ses jambes, après une longue marche), conformément à ce que l'on sait de l'action pharmacodynamique de l'ion $Mg++$.

Ainsi que l'exprime Wolff [60, 61], les conditions expérimentales de ce travail sont si particulières, qu'il semble difficile d'en tirer une conclusion physiologique.

---

(1) On sait actuellement que l'uréthane provoque une forte acidose (Rovira [44], Rackieten [45]).

Wolff, Rangier et Bourquart [60] s'attachent particulièrement au sort du magnésium musculaire quand le muscle est en état d'activité. Celle-ci est obtenue par excitation d'un des sciatiques au moyen du chariot de Du Bois-Reymond. D'après ces auteurs, le magnésium musculaire, rapporté à l'unité de tissu sec, ne présente que des variations faibles, alors que le sérum sanguin a abandonné une certaine quantité d'eau et que le taux du magnésium diminue. Quant au sang total, sa teneur en eau augmente, ainsi que celle en magnésium.

Dans une nouvelle série d'expériences, les mêmes auteurs ont pu montrer que l'ingestion de bicarbonate de soude détermine chez le chien une augmentation du magnésium sérique. Ce résultat s'oppose donc à l'interprétation de Wacker.

Au cours de nos recherches, nous avons essayé de relever les modifications du taux du magnésium plasmatique à la suite d'un travail physiologique chez le cheval et chez l'homme, puis après excitation des sciatiques et de la moelle lombaire chez le chien; enfin après absorption de chlorure d'ammonium chez le même animal. Nous donnerons les résultats obtenus après avoir rapidement exposé la méthode de dosage utilisée.

RECHERCHES PERSONNELLES

sur

LES VARIATIONS DU MAGNÉSIUM PLASMATIQUE DUES AU TRAVAIL MUSCULAIRE

METHODE DE DOSAGE DU MAGNESIUM SANGUIN

Toute une série de substances sont actuellement préconisées pour permettre la recherche et le dosage du magnésium (magnéson I, magnéson II, le jaune titane,, la quinalizarine, la diphénylcarbazide, etc.). Mais ces substances précipitent toujours avec le calcium et le fer et la séparation d'avec le magnésium détermine des erreurs assez considérables. C'est avec la 8-hydroxyquinoléine que les résultats obtenus sont les plus exacts (Cattelain [46], Berg [47], Greenberg et Mackey [48], Glomaud [49, 50, 51], Velluz [52, 53], Arnoux [54], Javillier et Lavollay [55], Drouineau et Guedon [56]). Glomaud, dès 1934, a mis au point une méthode de dosage qu'il n'a cessé de perfectionner et qui permet de se débarrasser du fer et du calcium sans perte de magnésium.

Le principe de la méthode est le suivant : le magnésium est précipité par l'hydroxyquinoléine quantitativement et celle-ci est ensuite dosée par bromatométrie. Les phosphates du plasma, qui pourraient précipiter le magnésium sous la forme de phosphate ammoniaco-magnésien, n'ont pas le temps de s'emparer du magnésium, l'hydroxyquinoléine étant introduite avant l'ammoniaque d'une part et la précipitation étant effectuée à chaud d'autre part.

Le calcium est précipité par de l'oxalate d'ammonium. En opérant à chaud (B. M. 10 minutes), à un pH égal à 5, on évite la précipitation d'oxalate de magnésium, surtout si l'on n'introduit qu'une quantité limitée (0 cm^3, 20) d'oxalate (Cheymol [57]).

Quant au fer, il est précipité par l'oxyquinoléine à pH 5, pH auquel l'oxyquinoléinate de magnésium est soluble.

Rappelons brièvement la technique et signalons, en passant, que les dosages portent sur des quantités de métal de l'ordre de vingt millièmes de milligramme, quand on opère sur un centimètre cube de plasma, ce qui fut le cas le plus fréquent lors de nos mesures.

La prise de sang est effectuée par ponction veineuse. Le liquide, recueilli dans un tube à centrifugation contenant du fluorure de sodium à raison de 2 p .1.000, est centrifugé pendant un quart d'heure à 6.000 tours. On prélève alors 1 centimètre cube de plasma que l'on introduit dans une capsule de platine. On met le tout à l'étuve une douzaine d'heures; le résidu est ensuite calciné prudemment, car les cendres ont tendance à monter le long des parois (Cheymol [57]).

La dissolution des cendres est réalisée par l'addition de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique N. On place à l'étuve à nouveau jusqu'à obtention d'un résidu sec. Celui-ci est dissout dans 4 fois 1 cm^3, 5 d'acide acétique N/10. Il y a intérêt à chauffer très légèrement pour permettre une bonne dissolution et à faire passer l'acide sur la totalité de la surface de la capsule. On ajoute alors à la solution 2 à 3 gouttes de rouge de méthyle et on amène à pH 5 (coloration pelure d'oignon) avec une solution diluée d'ammoniaque au dixième.

On réalise alors la précipitation du fer et du calcium par addition de 0 cm^3 5 d'une solution d'orthooxyquinoléine (1) et 0 cm^3 15 d'une solution d'oxalate d'ammo-d'ammonium (2) et en plaçant au bain-marie bouillant pendant dix minutes.

---

(1) Solution d'orthoroxyquinoléine à 2 p. 100 dans l'alcool éthyliq ue à 90°.

(2) Soluiion aqueuse d'oxalate d'ammonium à 4 p. 100.

Le précipité est recueilli sur un filtre 3 G 4, puis lavé, ainsi que le tube, avec 5 fois 2 cm³ d'eau distillée. La solution est rassemblée dans un tube en verre Pyrex de 2 centimètres de diamètre, coupé à 12 centimètres de longueur.

Le magnésium est précipité de cette solution par addition de 1 cm³ de la solution d'ammoniaque officinale, le pH passe alors aux environs de 9. On porte au bain-marie bouillant pendant dix à quinze minutes et le précipité d'oxyquinoléinate est rassemblé sur un filtre 3 G 4. Le tube et le précipité sont lavés avec 6 fois 5 cm³ d'eau ammoniacale à 10 p. 100.

Le tube sert ensuite à recueillir la solution chlorhydrique d'hydroxyquinoléinate de magnésium obtenue en traitant le précipité par 3 fois 2 cm³ de Cl H N, puis 3 fois 1 cm³ d'eau distillée. Il faut ne pas omettre de dissoudre la fraction de précipité qui a tendance à monter le long des parois de l'entonnoir à filtration au moment du lavage alcalin.

La solution obtenue est sensiblement N/2 en acide chlorhydrique, elle renferme l'hydroxyquinoléinate qui avait précipité le magnésium.

On dose l'hydroxyquinoléine, par conséquent le magnésium, par bromuration, en ajoutant tout d'abord 3 grammes de Br K, puis 1 ou 2 cm³ très exactement d'une solution de brome N/100 (1), suivant qu'on opère sur un ou 2 cm³ de plasma. Au bout d'une minute, on ajoute 0 gr., 50 d'K. On titre ensuite l'iode déplacée par

---

(1) Préparée à partir d'une solution mère — N/10 — renfermant :

BrO_3K	2 gr. 785
Br K	50 gr.
Eau distillée	Q. S. pour 1.000 gr.

le brome non fixé sur l'orthooxyquinoléine, à l'aide d'une solution titrée de thiosulfate de sodium N/100. Vers la fin du titrage, on ajoute un peu d'empois d'amidon.

Si n cm^3 de thiosulfate et 2 cm^3 de solution de brome N/100 ont été employés dans le dosage du magnésium d'une prise d'essai de 2 cm^3 de plasma, la quantité de magnésium contenue par litre, sera, en milligrammes :

$$\frac{(2 - n)\ 0.0304 \times 1.000}{2}$$

Ce dosage est pratique, mais on doit opérer dans des conditions toujours exactement semblables et respecter le minutage des opérations. Il y a intérêt à utiliser de l'eau bidistillée et les mêmes pipettes pour mesurer les mêmes réactifs. Ceci avait un intérêt pour nous qui cherchions surtout à obtenir des chiffres comparables entre eux.

D'un certain nombre de mesures que nous avons faites à l'aide d'une solution de sulfate de magnésium contenant 24 mgr., 320 de magnésium par litre, l'écart maximum que nous avons observé (1,216) donne un coefficient d'erreur de l'ordre de 5 %. Demange [58], dans ses mesures, constate une erreur de 3,38 % en utilisant un procédé de dosage voisin de celui de Glomaud. Il est donc logique d'admettre des erreurs de l'ordre de 5 % au maximum; en conséquence, seules les variations du taux du magnésium supérieures à ce chiffre seront intéressantes.

MESURES DE LA MAGNESEMIE CHEZ LE CHEVAL

Ces mesures sont faites sur un cheval au repos complet depuis vingt-quatre heures. Après prise de sang à la veine jugulaire, l'animal est exercé à la longe pendant vingt minutes. Il présente une dyspnée considérable, car il n'a aucun entraînement physique. Une seconde prise de sang est pratiquée au même vaisseau.

Sujet N° 1

Exp. n° 1.

Repos : 22 mgr., 232 travail : 22 mgr., 800 + 2,50 %

Exp. n° 2.

Repos : 22 mgr.,040 travail : 21 mgr., 280 — 3,4 %

Moyenne des deux expériences : 22,136 22,040

La variation est comptée nulle pour ce sujet.

Sujet N° II

Exp. n° 3.

Repos : 21 mgr.,280 travail : 23 mgr.,256 + 9,30 %

Exp. n° 4.

Repos : 22 mgr., 344 travail : 23 mgr., 332 + 4,40 %

Moyenne : 21.812 moyenne : 23,294 + 6,70 %

Le travail accompli par les deux sujets suivants est représenté par une séance d'entraînement avec un galop final sur une distance de 1.800 mètres.

SUJET N° III

Sujet n° 5.

Repos : 23 mgr.,560 travail : 23 mgr.,104 — 1,93 %

SUJET N° IV

Exp. n° 6.

Repos : 23 mgr.,560 travail : 23 mgr.,256 — 1,30 %

Moyenne des six expériences :

Repos : 22 mgr.,508 travail : 22 mgr.,838 + 1,40 %

Le pourcentage d'augmentation tombe dans les limites des erreurs possibles; on doit conclure que, chez le cheval, un travail musculaire assez intense ne détermine pas de modification sensible du taux du magnésium dans le sang.

MESURE DE LA MAGNESEMIE CHEZ L'HOMME

Les sujets qui ont bien voulu se prêter aux prises de sang sont les élèves de l'Institut d'éducation physique de l'Université de Toulouse. Ce sont des jeunes gens ou des jeunes filles en bonne condition physique, habitués à pratiquer les sports et qui se sont adonnés pendant au minimum vingt minutes à une course soutenue et rapide. Les prélèvements portant sur 6 à 7 centimètres cubes de sang chacun, ont été opérés aux veines médianes basilique ou céphalique, à l'un et l'autre bras. L'exercice ayant surtout été réalisé par les muscles de la partie

inférieure du corps, il n'y a pas lieu de supposer un écart dans les compositions du sang pris soit au bras gauche, soit au bras droit. A retenir également que tous les sujets se trouvaient, au moment du repos, à peu près dans le même état (aucun exercice physique violent depuis une heure).

N° DU SUJET	REPOS (1)	TRAVAIL (1)	ÉCART
1	19,760	27,208	+ 37,6 %
7	20,048	27,360	+ 36,4 %
15	15,504	19,912	+ 28,4 %
2	19,760	22,648	+ 14,7 %
12	22,496	25,536	+ 13,6 %
3	21,280	24,168	+ 13,5 %
11	19,912	22,040	+ 10,7 %
13	20,520	22,192	+ 8,1 %
14	20,216	21,736	+ 7,5 %
8	23,408	25,080	+ 7,1 %
17	22,344	23,560	+ 5,4 %
6	13,680	14,356	+ 4,8 %
20	22,800	23,560	+ 3,3 %
16	22,800	23,004	+ 0,9 %
10	21,888	22,040	+ 0,7 %
19	23,104	23,256	+ 0,6 %
18	22,648	22,496	— 0,6 %
9	21,964	21,736	— 1 %
5	19,000	18,392	— 3,2 %
4	22,648	21,280	— 6 %

(1) Chiffres exprimés en milligrammes de magrésium par litre de plasma.

De ce tableau, il résulte que chez certains sujets les écarts sont assez considérables, mais ils sont cependant loin d'approcher le chiffre de 130 % obtenu par Wacker dans ses expériences.

En second lieu, sur vingt sujets, quatre seulement ont présenté un taux de magnésium abaissé; par conséquent, indiscutablement le taux du métal a tendance à monter dans le sang après l'exercice musculaire. Cela d'ailleurs se traduit de façon plus évidente encore si l'on calcule la moyenne générale.

Moyenne générale :

REPOS	TRAVAIL	ÉCART
—	—	—
20,789	22,578	+ 8,6 %

Nous obtenons donc une certitude d'une modification dans le sens d'un accroissement du taux du magnésium. Mais, en dépit d'un exercice parfois très violent (le sujet 18 a parcouru 6 kilomètres), il ne s'agit pas d'un brutal assaut du magnésium, susceptible d'intervenir comme élément responsable de la fatigue et du sommeil. Ces chiffres sont d'ailleurs partiellement confirmés par les mesures faites sur le muscle par Wolff [61]. Le tissu musculaire ne modifie pas sa teneur en magnésium de façon sensible, à condition de rapporter ce taux à la quantité de tissu sec. Wolff trouve, en effet une baisse du magnésium musculaire qui ne dépasse pas 10 %, inférieure même à 6 %.

MESURES DE LA MAGNESEMIE CHEZ LE CHIEN

Expérience n° 1.

Il s'agit d'un chien de 11 kilos, anesthésié par injection intraveineuse d'une solution de choralose.

Une première prise de sang est faite à la veine jugulaire, puis les nerfs sciatiques sont excités avec un chariot de Du Bois-Reymond pendant vingt minutes. Les muscles, maintenus en tétanie, se relâchent à la fin de cet espace de temps, accusant une fatigue.

	MAGNÉSIUM	RÉSERVE ALCALINE
	—	—
Avant excitation	23,864	62
Après excitation	22,040	60

Nous notons un abaissement du taux du magnésium assez important, ce qui s'est produit également dans certaines expériences de Wolff.

Expérience n° 2.

Chien de 13 kilos, anesthésié au chloralose.

L'excitation est portée sur la moelle lombaire afin d'intéresser une plus grande quantité de muscles. Le courant est maintenu pendant vingt minutes également, toute la partie postérieure du corps est contracturée.

	MAGNÉSIUM PLASMA	RÉSERVE ALCALINE	pH PLASMA
	—	—	—
Avant excitation	22,648	80	7,61
Après excitation	22,952	80	7,61

Très légère augmentation du taux du magnésium, mais à retenir surtout l'alcalose du sujet que nous retrouvons dans les expériences suivantes, sans qu'il nous ait été possible d'en déterminer la cause.

Expérience n° 3.

Chien de 7 kilos, anesthésié au chloralose.

Excitation de la moelle lombaire : durée une heure.

	MAGNÉSIUM PLASMA	RÉSERVE ALCALINE	pH PLASMA
	—	—	—
Avant excitation	22,192	80	7,60
Après excitation	22,800		

Très légère augmentation du magnésium plasmatique.

Expérience n° 4.

Chien de 13 kilos.

Nous avons sur ce sujet recherché si, sous l'influence du chlorure d'ammonium absorbé per os, le taux du magnésium se modifiait de façon sensible.

Le chlorure d'ammonium fut donné à raison de 5 grammes par prise et 2 fois par jour.

	MAGNÉSIUM PLASMA	RÉSERVE ALCALINE	pH PLASMA
	—	—	—
Chien normal	20,976	84	7,59
1 heure après prise de 5 grammes de chlorure d'ammonium	21.128	84	

	MAGNÉSIUM PLASMA	RÉSERVE ALCALINE	pH PLASMA
	—	—	—
Absorption de 30 gr. de chlorure d'ammonium et prélèvement de sang 1 heure après la dernière prise	24,624	43,9	
	3,648	soit un écart de 17,4 %.	

La modification dans cette expérience est intéressante puisque l'écart observé s'élève à 17,4 %.

De ceci, il résulte que le taux du magnésium nous apparaît dans le plasma du chien comme très stable et que nous n'avons pratiquement pas pu déterminer de variations considérables à l'aide de l'excitant électrique; par contre, l'acidification à l'aide du chlorure d'ammonium, pris en quantité importante, détermine un accroissement de la quantité de magnésium plasmatique.

CONCLUSION

Nous avons vu que, si les muscles de l'organisme sont exercés physiologiquement par un travail normal, le magnésium du plasma n'augmente que dans de très faibles proportions.

C'est chez l'homme que ces modifications nous apparaissent le plus nettement. Mais les taux atteints ne sont jamais tels que nous puissions concevoir que le magnésium joue un rôle dans le besoin de sommeil que ressent l'organisme fatigué.

On peut admettre que cette augmentation du magnésium plasmatique tire son origine d'une légère perte subie par le muscle lors de sa contraction.

Egalement, on peut admettre que l'acidification du milieu intérieur doit être assez élevée pour déterminer une migration du magnésium du muscle vers le plasma.

Il semble donc que l'équilibre ionique

$$\frac{Na' + K' + OH'}{Ca'' + Mg'' + H'}$$

est remarquablement stable dans l'organisme et que le travail musculaire est parfaitement bien supporté en règle générale.

Nous espérons pouvoir reprendre ces recherches :

Chez l'homme en étudiant en même temps que le magnésium, l'hydrémie et la réserve alcaline. Car il apparaît que l'homme est moins bien adapté à l'effort physique que les animaux.

Chez le cheval ,nous pensons aussi, dès que les circonstances le permettront, pouvoir étudier ces mêmes questions en nous attachant à ne faire travailler qu'un seul muscle et en opérant sur le sang qui vient directement d'irriguer ce muscle. Cela nous paraît possible en intervenant au niveau du muscle releveur propre de la lèvre supérieure.

Ainsi, le problème auquel nous apportons une modeste contribution, est-il loin d'être résolu. Les interrelations qui existent dans l'organisme, la multiplicité des facteurs susceptibles d'intervenir font qu'en biologie la vérité n'est jamais totalement dévoilée.

Et, lorsque Pascal écrivait, dans ses *Pensées :* « Quand on veut reprendre avec utilité, et montrer à un autre qu'il se trompe, il faut observer par quel côté il envisage la chose, car elle est vraie ordinairement de ce côté-là, et lui avouer cette vérité, mais lui découvrir le côté par où elle est fausse », on ne peut s'empêcher d'évoquer ces questions de biologie que chacun dépouille pour une faible part, sans que, jusqu'à présent, une explication parfaite et totale en ait été donnée. Mais chaque jour qui passe nous apporte une fraction de cette vérité, que l'on peut ainsi espérer posséder toute entière.

Vu :
Le Président de Thèse,
M. SENDRAIL.

Vu :
Le Doyen,
J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 5 mars 1948.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

[13] Albers. — *Zeitsh, physiol, chem.*, 1940, **266**, I.

[7] Aloy. — Thèse Doct. Méd., Toulouse, 1897.

[54] Arnoux. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 436.

[29] Bamann et Coll. — Methoden der Fermentforschung, Vol. II, Leipzig, 1941.

[27] Bamann et Heumüller. — *Naturwiss*, 1940, **28**, 535.

[47] Berg... *Zeitschr. für anal. Chem.*, 1927, **71**, 23-26.

[5] Bertrand. — *Ann. Inst. Past.*, 1939, **65**, 119.

[4] Canals. — Thèse Doct. ès. sc., Paris, 1920.

[46] Cattelain. — *Journ. Ph. Ch.* 1930, **11**, 484-490.

[57] Cheymol. — Thèse Doct. Méd., Paris, 1932.

[2] Delbet. — *Presse Méd.*, 1928, N° 93, 1473.

[1] Delbet. — *Bull. Ac. Méd.* 1928, **100**, 116, et 793, 1929, **102**, 4 et 19.

[58] Demange. — Thèse Doct. Méd., Nancy, 1937. — Imprimerie Alsacienne, Champigneulles.

[56] Drouineau et Guedon. — *Ann. Agr.*, 1945, **1**, 129.

[24] Duckworth et Godden. — J. *Physiol.*, 1940, **99**, I; *Biochem J.*, 1941, **35**, 81, *Biochem. J.*, 1943, **37**, 585.

[20] Duncan, Lightfoot, Huffmann. — *J. Dairy. Sci.*, 1940, **23**, 125-134.

[25] Erdamnn. — *Z. f. physiol. Chem.*, 1927, **172**, 182; 1928, **177**, 211.

[12] Eveleth. — J. *Biol. Chem.* 1937, **119**, 289. B. S. Ch. (Doc.), 1938, 394.

[50] Glomaud. — Thèse Doct. Pharm., Paris, 1933. — Vega, édit.

[49] Glomaud. — *Journal Pharm. et Chim.*, 1934, **19**, 41.

[51] Glomaud. — Thèse Doct. Méd., Paris. 1939. — Legrand, édit. *Annales de Chim. Analyt.*, 1942, **24**, 166.

[48] GREENBERG et MACKEY. — *Journ. of. biol. chem.*, 1932, **96**, 419.

[10] GREENBERG, LUCIA, MACKEY et TUFTS. — *J. biol. Chem.*, 1933, B. S. *Ch.*, 1933, **54**, 1305.

[87] GUILLAUMIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 430.

[16] GUILLAUMIN. — *Progrès Médical*, N° **8**, 97.

[23] HENDRICKS et HILL. — *Science*, 1942, **96**, 255.

[22] HIRSCHFELDER et SERLES. — *Journ. of. Pharmacol. a exp. Thera.*, 1926, **29**, 441-448.

[8] JAVILLIER. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930,, **12** 709-744.

[15] JAVILLIER. — *Bull. Soc. Chim. biol.* 1936, **18**, 255; *C. I.* 1936, **35**, 274 et 533.

[55] JAVILLIER et LAVOLLAY. — *Bull. Soc. Chim. biol.* 1934, **16**, 1531.

[35] KALCKAR et COLOWICK. — *J. biol. Chem.*, 1941, **137**, 789.

[32] KUWABAWA. — *J. Bioch. Chem.* 1927, **172**, 182; 1928, **177**, 211.

[42] LAKI. — Studies from the Institute of medical Chemistry University Szeged, *Vol. III*, p. 16.

[33] LOHMANN. — *Biochem. Z.*, 1931, **237**, 444.

[34] LOHMANN et SCHUSTER. — *Naturwissensch*, 1937, 25.

[18] MAC COLLUM et ORENT. — *Soc. Biol. Chem.*, 1931, **92**, 30.

[6] MAGNUS-LÉVY. — *Biochem Zeitsch.* 1910, **24**, 373.

[59] MANN et LUTWAK-MANN. — Rapport au 7me Congrès de Chimie Biologique, *In Actualités Biochimiques*, N° 10, 1947. — Masson.

[40] OCHOA. — *J. Biol. chem.*, 1945, **159**, 243-245.

[39] OCHOA. — *J. Biol. chem.*, 1943, **149**, 577.

[38] OHLMEYER et DUFAIT. — *Naturwiss.*, 1941, **29**, 671.

[11] PACU. — Thèse Doct. Pharm., Paris, 1932.

[45] RAKIETEN. — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1934, **50**, 328.

[26] ROCHE, NGUYEN-VAN-THOAI et BAUDOIN. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, **24**, 1247.

[28] ROCHE, de LAROMIGUIÈRE et LAURENT. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1943, **25**, 1019.

[30] ROCHE et NGUYEN-VAN-THOAI. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1943, **25**, 1365.

[31] ROCHE, THOAI NG-V. et ROGER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 823; *Biochem, bioph. Acta*, 1947, **1**, 61.

[44] Rovira. — *C. R.*, 1939, **209**, 754.

[19] Sjollema. — *Vet. Record.*, 1930, **10**, 425-430, 450-453.

[43] Straub. — Studies from the Institue of medical university Szeged, *Vol.* II, p. 1. — Voir également Szent-Gyorgyi, *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1947, **29**, 560-571.

[14] Velluz (J.). — Thèse Doct. Méd. Lyon, 1934.

[52] Velluz (L.). — *C. R. Soc. Biol.* 1934, **115**, 253.

[53] Velluz (L.). — *Journ. Ph.* 1934, **29**, 346.

[21] Vignes et Glomaud. — *J. Soc. Gynée*, et Obst., *Paris*, 1934, 428.

[3] Wacker. — *Klinische Wochenschrift*, 1929, **8**, 244.

[36] Warburg et Christian. — *Biochem. Zstchr.*, 1941, **310**, 384.

[37] Warburg et Christian. — *Biochem. Zstchr.*, 1943, **313**, 199.

[41] Werkmann. — *Biochem. J.*, 1945, **35**, 595.

[9] Wolff et Barthélémy. — *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, 1370.

[60] Wolff, Rangier et Bourquard. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 391.

[61] Wolff, Rangier et Bourquard. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 140.

OUVRAGES GÉNÉRAUX

Allport. — Colorimetric Analysis, Chapman and Hall, Londres, 1945.

Charlot. — Théorie et nouvelle méthode d'analyse quantitative. Masson, Paris, 1942.

Charlot et Bézier. — Méthodes modernes d'analyse quantitative minérale. — Masson, Paris, 1945.

Florkin. — Biochimie humaine, 3me éd., 1944. — Paris, Maloine.

Florkin. — Introduction à la Biochimie générale, 3me éd., 1944. — Paris, Masson.

LAVOLLAY. — Actualités scientifiques, n° **419**. — Hermann, Paris, 1938.

LOISELEUR. — Techniques de laboratoire. — Masson, Paris, 1947.

MASSART. — Acquisitions récentes dans le domaine de l'enzymologie. Actualités biochimiques, n° 6, 1946. — Paris, Masson.

MASSART. — Biochimie et Médecine. — Paris, 1947, Masson.

POLONOVSKI. — Biochimie médicale, 3me éd. 1947. — Paris, Masson

SIDERIS. — *Indus. and Engineering Chem. Analytical Ed.*, 1940, **12**, 232.

TREADWELL. — Chimie analytique, 4me éd. — Dunod, Paris, 1939.

VOGEL. — Qualitative Chemical Analysis. — Longmans, Green and C°, London, 1945.

WOLFF. — Exposés annuels de Biochimie, médicale 2me série. — Paris, 1939, Masson.

ZUNZ. — Eléments de Pharmacodynamie spéciale, II. — Paris, 1932, Masson.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 19

CHAP. Ier. — *Le Magnésium dans la nature* 21

Règne Minéral 21
Règne Végétal 21
Règne Animal 22

CHAP. II — *Brève étude pharmacodynamique de l'ion Mg++* 25

CHAP. III. — *Aperçu du rôle de l'ion Mg* 26

1° Le Magnésium effecteur des phosphatases. 26
2° Rôle physico-chimique du Magnésium.. 29
3° Magnésium et contraction musculaire ... 30

Recherches personnelles sur les variations du Magnésium plasmatique dues au travail musculaire 41

1° Méthode de dosage du Magnésium sanguin 43
2° Mesures de la Magnésémie chez le cheval. 47
3° Mesures de la Magnésémie chez l'homme. 48
4° Mesures de la Magnésémie chez le chien.. 51

CONCLUSION 55

BIBLIOGRAPHIE 57

Toulouse. — Les Frères DOULADOURE, imp., rue Saint-Rome, 39. — 5114